Aus dem Senckenbergschen Pathologischen Institut zu Frankfurt a. M.
Direktor: Prof. Eugen Albrecht.

DAS
OOPHOROMA FOLLICULARE.

Stanford University Library
DEC
24
1907

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER MEDIZINISCHEN DOKTORWÜRDE

DER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

RUPRECHT-KARLS UNIVERSITÄT ZU HEIDELBERG

VORGELEGT

VON

FRITZ BRENNER,
APPR. ARZT AUS FRANKFURT A. M.

WÜRZBURG.
DRUCK DER KGL. UNIVERSITÄTSDRUCKEREI VON H. STÜRTZ.
1907.

Aus dem Senckenbergschen Pathologischen Institut zu Frankfurt a. M.
Direktor: Prof. Eugen Albrecht.

DAS
OOPHOROMA FOLLICULARE.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER MEDIZINISCHEN DOKTORWÜRDE

DER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

RUPRECHT-KARLS UNIVERSITÄT ZU HEIDELBERG

VORGELEGT

VON

FRITZ BRENNER,
APPR. ARZT AUS FRANKFURT A. M.

WÜRZBURG.
DRUCK DER KGL. UNIVERSITÄTSDRUCKEREI VON H. STÜRTZ.
1907.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Heidelberg:

Dekan: Professor **Gottlieb.**

Referent: Geheimrat **Arnold.**

Druck der Kgl. Universitätsdruckerei von H. Stürtz in Würzburg.

MEINER MUTTER

GEWIDMET.

Das Oophoroma folliculare.

Von

Fritz Brenner,

I. Assistenten des Instituts.

Von dem Standpunkt aus, dass die sogenannten zellulären Geschwulsttheorien nicht imstande sind, eine einheitliche, dabei der Mannigfaltigkeit der Gestaltungen ohne Zwang gerecht werdende und alle Erscheinungen umfassende Erklärung der Geschwülste zu bieten, ergibt sich die dringende Forderung, Anschauungen zu gewinnen, von denen aus sich das Ganze der Geschwülste und geschwulstartigen Veränderungen einheitlich verstehen lässt.

Gehen wir nun von der Auffassung aus, dass alle Geschwulstbildungen in geringerem oder höherem Grade in ihrer Zusammensetzung den Aufbau entsprechender Organe oder Teile von Organen, wenn auch fehlerhaft, wiedergeben, also im weitesten Sinne organoid[1]) sind, so erwächst die Aufgabe, die einzelnen Arten von Tumoren daraufhin anzusehen, inwiefern der Organaufbau — eben als Zeichen der pathologischen Bildung — misslungen ist, wie weit dabei die Natur eine Annäherung an den Organtypus erreicht hat. Sehr günstige Objekte bieten in dieser Hinsicht Geschwülste, die durch irgendwelche Besonderheiten sich in die gewöhnlichen Schemata nicht vollkommen einfügen lassen, und bei denen häufig gerade dieser nicht im Schema aufgehende Rest einen Fingerzeig gibt, welchen Weg der Entwicklung die Bildung genommen und was für Faktoren dabei mitgewirkt haben mögen.

[1]) E. Albrecht, Prolegomena zu einer physiol. Theorie der Geschwülste. Monatsschrift f. Geb. u. Gyn. Band XX. H. 1.

E. Albrecht, Entwicklungsmechanische Fragen der Geschwulstlehre. Verhandlg. d. D. Pathol. Gesellschaft. 1904 Breslau, 1905 Meran.

Im nachstehenden sei eine Art von Tumoren beschrieben, die in ihrer ganzen Gestaltung dem Bau des Ovariums nahe kommen. Zur Untersuchung lagen mir vor drei Geschwülste, von denen eine operativ entfernt, die beiden anderen als Nebenbefunde bei der Sektion gewonnen wurden.

Der erste, bei einer 62jährigen Frau operativ entfernte Tumor[1]), der schon lange Zeit beobachtet wurde und vor vier Jahren etwa faustgross gewesen sein soll, war in letzter Zeit rascher gewachsen und für ein malign degeneriertes Myom des Uterus gehalten worden.

Der Tumor entsprach dem rechten Ovarium und sass zu drei Vierteln intraligamentär, sein oberes Viertel war frei. Der mit dem Tumor leicht verwachsene Uterus wurde gleichzeitig supravaginal amputiert. In der Bauchhöhle war ganz wenig Aszites. Die Frau starb 8 Tage nach der Operation unter den Erscheinungen des Duodenalverschlusses durch die von dem herabgesunkenen Darm stark angespannte Radix mesenterii. Die Wunde war vorher noch im unteren Teile eröffnet worden. Die Serosa fand sich überall glatt, keine Peritonitis. Die Sektion konnte nicht vorgenommen werden.

Die beinahe mannskopfgrosse, flachovale Geschwulst zeigt an ihrer Oberfläche im ganzen glatte Beschaffenheit. An einzelnen Stellen springen einige Partien als flache, grobe Höcker hervor; die Konsistenz ist derb, etwa der eines mittelharten Myoms entsprechend. Auf der Schnittfläche kann man eine dünne, fest anliegende Kapsel von dem Geschwulstparenchym unterscheiden. Man sieht eine solide, graugelbe Geschwulstmasse, die an ein paar Stellen kleine, bis kirschgrosse, glatt ausgekleidete Spalträume zeigt, in welche die anliegenden Geschwulstteile sich als flache Vorsprünge einwölben. In dem gelbgrauen Parenchym bilden zahlreiche, etwas hellere Bindegewebsstränge ein dichtes Faserwerk, in das bald dicht beieinander, bald mehr vereinzelt kleinste, runde und ovale bis schlauchförmige, am gehärteten Präparat etwas eingesunkene Partien weicheren Gewebes eingelagert sind. An manchen Stellen erweitern sie sich zu kleinen bis stecknadelkopfgrossen, meistens gelbbraunen, zähen, kolloiden Inhalt führenden Zystchen. Vereinzelt sind solche Zystchen bis haselnussgross und liegen dann meistens in der Nähe der Oberfläche. Die Schnittfläche ist blutarm, ziemlich feucht. Das andere Ovarium ist klein, atrophisch. Am Uterus sind weder makroskopisch noch mikroskopisch Veränderungen zu erkennen.

Der zweite, bei der Sektion einer älteren Frau gefundene Tumor ist etwa taubeneigross, von solider Beschaffenheit und nimmt den grössten Teil des linken Ovariums ein, von dem nur ein geringer, etwa bohnengrosser Rest zu erkennen ist. Er hat ebenfalls eine voll-

[1]) Einlaufsjournal 1906, Nr. 317.

kommen glatte Oberfläche und lässt auf der weissgelben, glatten Schnittfläche zahlreiche, feine, hellere Bindegewebsbündel erkennen, zwischen denen feine gelbe Stippchen und Fleckchen verstreut sind, die sich beim Abschaben zum Teil wie Krebssaft abstreifen lassen. An einzelnen Stellen sind makroskopisch noch gerade erkennbare Zystchen, die gelbbraunen Inhalt führen, zu erkennen. Die Abgrenzung gegen das erhaltene Ovarialgewebe ist eine unscharfe.

Der dritte Tumor stammt von einer 73jährigen Frau, die an einer ausgedehnten Erweichung der linken Hemisphäre infolge Arteriosklerose und Thrombose der Arteria fossae Sylvii starb. An Stelle des rechten Ovariums — das linke war auch hier unverändert — findet sich eine etwa doppelt wallnussgrosse, längsovale, ausserordentlich derbe, fast brettharte, weissglänzende Geschwulst, von unebener, stark höckeriger Oberfläche, an der einige zystische Räume mit dünner Wand, darunter einer beinahe kirschgross, vorspringen. Auf der Schnittfläche sieht man ein Faserwerk von sehr derben, bindegewebigen Strängen mit einzelnen mehr grauweissen, punktförmigen Einlagerungen. Die grosse Zyste ist mit gelbbraunem, dickflüssigem Inhalt angefüllt; in ihrer Umgebung liegen noch ein paar kleinere bis linsengrosse, mit ähnlichem Inhalt.

Bei der Konservierung in Formol erlangen alle drei Tumoren einen ausserordentlichen Härtegrad. Die Stücke werden zum Teil in Paraffin, zum Teil in Celloidin eingebettet und vorwiegend nach van Gieson in der Weigertschen Modifikation, im übrigen mit Hämalaun-Kongorot gefärbt. Fettfärbung ergab negative Resultate.

Die Tumoren zeigen also schon makroskopisch eine weitgehende Übereinstimmung und unterscheiden sich fast nur durch ihre verschiedene Grösse und darin, dass zwei von ihnen ein Ovarium anscheinend vollständig substituieren, während der dritte — allerdings ohne scharfe Abgrenzung — nur eine Geschwulst im Ovarium selbst bildet. Mikroskopisch finden wir eine noch weitergehende Ähnlichkeit. Fast bis in die feinsten Einzelheiten bieten sie das gleiche mikroskopische Bild, so dass die nachfolgende Beschreibung für alle drei Tumoren gilt; auf einzelne Besonderheiten wird an den entsprechenden Stellen hingewiesen.

In einem ziemlich zellreichen, ungefähr dem normalen Ovarialstroma entsprechenden Bindegewebe sind in verschiedener Anordnung epitheliale Bildungen eingelagert (siehe Abb. 1). Bald dichter nebeneinander liegend, bald nur vereinzelt im Stroma finden sich rundliche und längliche Zellkomplexe von ziemlich grossen, meist polygonalen Zellen mit nicht sehr grossem, chromatinreichem Kern; zum Teil bilden sie solide Zapfen im Stroma; häufiger aber nur einen verschieden dicken Zellmantel, der einen Hohl-

raum einfasst. Die den Hohlraum umschliessende Zellreihe lässt, wo sie auf dem Durchschnitte getroffen ist, meistens eine gleichmässige, scharfe, fast membranartige Abgrenzung gegen das Lumen erkennen. Häufig ist diese Zellreihe zylindrisch (Abb. 2, 3). In manchen Fällen, sowohl bei den kleineren, etwa der doppelten Grösse eines Primordialfollikels gleichkommenden, als wie bei grösseren Epithelkomplexen, ist die dem Hohlraum anliegende Zellschicht abgeflacht. Besonders häufig ist das Bild so, dass auf der einen Seite ein stärkerer, mehrere bis zu vielen Zellreihen betragender Mantel liegt, der allmählich sich abflacht, so dass auf der gegenüberliegenden Seite nur eine oder zwei Zelllagen vorhanden sind. Bei Betrachtung mit schwacher Vergrösserung gibt gerade diese Anordnung dem Tumor ein ausserordentlich charakteristisches Gepräge. Ab und zu enthalten die Epithelnester neben dem grossen, von den Zellen scharf umgrenzten Raum, da wo die Zellen in dickerer Schicht liegen, kleinere vakuolenartige Höhlen, die scharf, membranartig von den Zellen abgegrenzt werden. Auch in den soliden Zellzapfen finden sich zuweilen mehrere solcher kleinen Vakuolen. Die Form der Hohlräume ist im allgemeinen oval, teilweise kreisförmig; teilweise ähneln sie zwei in verschiedener Weise miteinander vereinigten, gleich oder verschieden grossen Hohlräumen. Weniger zahlreich als die grösseren Zellkomplexe finden sich in dem bindegewebigen Stroma liegende, kleinste, oft nur 5—6 Zellen enthaltende Zellanhäufungen, etwa von der Grösse eines Primordialfollikels. Die etwas grösseren zeigen ebenfalls beginnende kleine, aber bereits scharf abgegrenzte Vakuolen mehr seitlich oder in der Mitte. Sowohl in den kleineren als auch in den grösseren bis grössten Hohlräumen liegen häufig mit van Gieson stark gelb gefärbte, homogene Kugeln; daneben feinere, aber durch ihre intensive Tinktion von Serumgerinnseln deutlich unterscheidbare Gerinnungen. In den kleinen Vakuolen sind sie dicht von dem Zellmantel umschlossen, zeigen ab und zu feinste Körnelung und ganz vereinzelt ein oder zwei kernähnliche, dunkler gefärbte, kleine Einlagerungen. Zuweilen liegen auch in den Hohlräumen innerhalb des Zellmantels eine bis mehrere typische Körnchenzellen. Diese epithelialen Zellnester sind an den meisten Stellen von einer konzentrischen Anordnung des Bindegewebes umgeben, das in der Nähe dieser Gebilde zellreicher ist. Dadurch, dass diese Lage häufig eine gleichmässige, von dem umgebenden Bindegewebe abweichende Verlaufsrichtung hat, erinnert sie lebhaft an die Theca folliculi. Bei der Untersuchung in Serienschnitten ergibt sich, dass die Epithelhaufen ganz vereinzelt in sich abgeschlossene kugel-, ei- oder schlauchähnliche Gebilde sind, überwiegend aber wurzelförmige Verzweigungen aussenden, die an einzelnen

Stellen durch dünne Septen oder Stränge miteinander wieder in Verbindung stehen. Am ausgebildetsten sind diese Verzweigungen bei dem grössten der drei Tumoren, der dadurch an manchen Stellen im Schnitt grössere, auf den ersten Anblick wie solide Karzinomzüge aussehende Epithelverbände zeigt. Doch ist gegenüber dem Bilde des Karzinoms meist schon bei schwacher Vergrösserung die Breite der trennenden Bindegewebszüge auffallend. Die Kapsel der Geschwulst zeigt bei keinem der Tumoren einen Epithelüberzug. Die epithelialen Bildungen gehen, besonders bei dem dritten Tumor, oft bis dicht an die Kapsel heran. Bei dem zweiten Tumor geht das Kapselgewebe in eine breite, gleichmässigen Faserverlauf zeigende, äussere Randzone über, in der keine epithelialen Bildungen liegen und die der Tunica albuginea ähnelt (Abb. 1, oben). Die stellenweise vorhandenen grösseren zystischen Räume sind von ein- bis zweizeiligem, bald flachem, bald mehr kubischem Epithel ausgekleidet und enthalten ebenfalls die schon makroskopisch sichtbaren bernsteingelben, kolloiden Massen.

Der Gefässreichtum der Tumoren ist ein mässiger. Nirgends lassen sich Beziehungen der Epithelzüge zum Blut- oder Lymphgefässsystem erkennen. Das Stroma des dritten Tumors ist etwas derber und zellärmer als das der beiden anderen.

Das Ovarialgewebe des zweiten Tumors zeigt ein mässig zellreiches Stroma ohne irgendwelche Veränderungen und geht kontinuierlich in das Stroma des Tumors über.

In allen drei Fällen zeigen die andersseitigen Ovarien auch mikroskopisch keine Veränderungen im Sinne von Geschwulstbildung. Es sind kleine, derbe, sehr gefässreiche, an einigen Stellen Corpora candicantia enthaltende Gebilde, wie sie dem Alter ihrer Trägerinnen entsprechen.

Aus der Beschreibung geht hervor, dass unsere drei Tumoren sich von Karzinomen, als welche sie auf den ersten Anblick angesprochen werden müssen, in mehrfacher Richtung unterscheiden. Andererseits passen sie auch in keine der für das Ovarium aufgestellten Gruppen von gutartigen fibro-epithelialen Bildungen hinein. Eine Erwägung, ob es sich um papillifere oder Zyst-Adenome handelt, kann nach der gegebenen Schilderung füglich unterbleiben. Die Frage des Endothelioms bedarf gleichfalls kaum der Diskussion, sowohl wegen des Mangels eines Zusammenhanges mit sicheren endothelialen Bildungen als wegen der positiven Merkmale. Vielmehr erinnern sie sogleich an gewisse abweichende, bisher vereinzelt beschriebene Tumorarten, welche wegen ihrer Besonderheiten als „Adenom der Graafschen Follikel", „Folliculoma malignum", „Carcinoma

folliculoides" bezeichnet wurden, ein Beweis dafür, dass von jedem Beobachter für das Eigenartige und Abweichende in bestimmter Richtung Namen gesucht wurden.

Mit einem Karzinom hat unser Geschwulsttypus die Anhäufung von epithelialen Zellen in einem bindegewebigen Stroma gemein. Gegenüber dem Karzinom s. str. sind jedoch die Unterschiede sehr auffallende. Besonders das Verhalten des Bindegewebes erlaubt nicht, dasselbe mit dem gewöhnlichen Stroma, etwa eines Scirrhus, zu identifizieren: denn es unterscheidet sich in nichts von dem gewöhnlichen Stroma eines Ovariums, geht auch in dem zweiten Tumor ohne scharfe Grenze in dieses über und bildet vielfach ausgesprochene Hüllen um die Epithelverbände. Ferner zeigt es nirgends auch nur die Andeutung von entzündlicher Infiltration, Wucherung oder regressiver Metamorphose. Endlich ist auch seine Mächtigkeit gegenüber der Menge der epithelialen Bildungen eine so grosse, wie sie kaum in einem Scirrhus zu finden sein dürfte. Besonders zu betonen ist noch, dass dieses Verhalten von Epithel und Bindegewebe zueinander überall wesentlich das gleiche ist, so dass es vollkommen unmöglich erscheint, jüngere oder ältere Abschnitte voneinander zu unterscheiden. Das Epithel zeigt keinerlei gegenwärtiges Vordringen in neues Bindegewebe. Die Bildungen machen vielmehr den Eindruck eines ganz langsamen, vielfach des abgeschlossenen Wachstums. Mitosen wurden nicht gefunden.

Wie aus der ganzen Beschreibung und aus den oben angeführten Namengebungen für ähnliche Tumoren erhellt, dominiert im Bilde durchaus die Ähnlichkeit mit Ovarialfollikeln bezw. mit einem von reichlichen, ziemlich gleichmässig entwickelten, zum Teil etwas abweichenden Follikeln durchsetzten Ovarialgewebe. Die in dem bindegewebigen Stroma liegenden Zellhaufen und Stränge zeigen überwiegend eine scharfe abgeschlossene Begrenzung nach innen, wie sie im ausgesprochensten Masse der Membrana granulosa eines Follikels zukommt. Fast überall um die Zellhaufen herum ist das Stroma zellreicher und in konzentrischer Weise angeordnet, so dass auch hier der Vergleich mit der Theca folliculi nahe liegt. Diese Theka ist so organisch mit den Epithelien verbunden, dass sie bei der Härtung, bei der die bindegewebsreichen Präparate eine ziemliche Schrumpfungstendenz zeigen, sich fast niemals von den Epithelnestern abhebt.

Andererseits unterscheidet sich die Geschwulst von dem normalen Eierstock, abgesehen von dem geschwulstartigen Auftreten und der Vergrösserung des Organes, durch das Fehlen des Eies in den follikelähnlichen Bildungen und durch die zahlreichen Verzweigungen der Zell-

stränge. Wir haben es also mit einer Bildung zu tun, welche in ihren charakteristischen Strukturen den Bau des normalen Eierstockes nachahmt: ein bindegewebiges Stroma, in dem sich mehr oder minder zahlreiche von einer thekaähnlichen Umhüllung umgebene follikelähnliche Epithelnester und Schläuche mit Hohlräumen finden. Im ganzen Bau fällt das Typische, Fertige der Bildung, die regelmässige Anordnung der Teile zueinander auf.

Unter den oben erwähnten Namen sind nun in den letzten Jahren eine Anzahl von Tumoren beschrieben worden, die zum Teil Ähnlichkeiten mit unserem Geschwulsttypus, zum Teil aber weitgehende Verschiedenheiten aufweisen.

von Kahlden[1]) und von Mengershausen[2]) beschreiben ein Karzinom, das sich aus einem Adenom der Graafschen Follikel entwickelt. Die Geschwulst zeigt zwei Typen, einen deutlich karzinomatösen, stark proliferierenden Teil, der sich auf zwei Weisen aus dem anderen Typus — dicht beieinander gelagerten follikelartigen Bildungen — entwickeln soll.

„Das unter der Kapsel gelegene Tumorgewebe ist zusammengesetzt aus dicht aneinander gelagerten kleinen rundlichen Bildungen. Die einfachsten und kleinsten haben etwa die Grösse eines Primordialfollikels. Sie besitzen auch sonst die grösste Ähnlichkeit mit einem kleinen Follikel, denn sie bestehen aus einer Umsäumung von kurzen kubischen Epitelzellen, welche eine mit Eosin stark rötlich gefärbte Protoplasmascheibe einschliessen. Bei den kleinsten dieser follikelartigen Bildungen schliesst die Protoplasmascheibe einen einzelnen, ziemlich genau in der Mitte gelegenen Kern ein, der eine kurz ovale Gestalt besitzt und sich blasser färbt wie die Kerne der epithelialen Umsäumungszellen. Sowie das follikelähnliche Gebilde etwas grösser wird und etwa die doppelte Grösse eines Primordialfollikels erreicht hat, treten dann im Innern der Protoplasmascheibe mehrere Kerne auf, zunächst 2—3, dann aber auch bei zunehmender Grösse 5 und 6. Diese follikelähnlichen Gebilde liegen ganz dicht nebeneinander gedrängt. Jedes einzelne ist aber umgeben von einer eigenen bindegewebigen Membran, welche aus etwas faseriger Grundsubstanz und aus einer einfachen Lage von schmalen, spindelförmigen Kernen besteht.“ „Dann kommen auch noch grössere Gebilde zur Untersuchung, die etwa die zehnfache Grösse eines Primordialfollikels besitzen. Diese bestehen aus einer ebenfalls einfachen, epithelialen Umhüllung und schliessen in ihrem Innern eine ganze Masse ganz ähnlicher follikelartiger Gebilde ein, wie sie eben beschrieben worden sind. In manchen Fällen ist jedes einzelne dieser eingeschlossenen follikelartigen Gebilde von den Nachbargebilden scharf abgegrenzt.“

v. Kahlden nimmt nun an, dass sich der Übergang in Karzinom auf zwei verschiedene Weisen vollzog: „In dem einen Falle dadurch,

---

1) Zentralbl. f. Allg. Pathologie 1895. Band VI. Heft 7.

2) Inaugural-Diss. Freiburg 1894.

dass die follikelähnlichen Gebilde sich zunächst vergrösserten, dass dann im Innern der Protoplasmascheiben mehrere Kerne auftraten, dass sich weiterhin aus diesen wieder neue enzystierte, follikelähnliche Gebilde differenzierten. Erst die Wand dieser enzystierten Follikel geriet in Wucherung, füllte dann das grosse follikelähnliche Gebilde vollständig mit epithelialen Zellen aus, und indem schliesslich die Umhüllungsmembran des grossen follikelähnlichen Gebildes in der Zellwucherung verschwand, ging die typische Struktur der Geschwulst in die atypische des Karzinoms über. Der zweite Bildungsmodus der karzinomatösen Teile des Tumors war der räumlich überwiegende in der Geschwulst. Die karzinomatöse Struktur kam hier dadurch zustande, dass direkt von den kleinen, follikelähnlichen Gebilden solide Zellwucherungen nach aussen vorsprossten. Diese trennten sich sehr bald von dem Muttergebilde, wucherten selbständig weiter und hierdurch, sowie durch die gleichzeitige Wucherung des Bindegewebes, welches das Stroma lieferte, entstand das Bild des Karzinoms. Die Gleichmässigkeit, die sowohl die Wucherung des Epithels wie die des bindegewebigen Stromas beibehielten, brachte es mit sich, dass der Bau dieses karzinomatösen Teiles Ähnlichkeit mit einem papillären Karzinom oder auch mit einem Zylindrom erhielt." Aus der Ähnlichkeit der kleinen runden Gebilde und ihres Inhaltes mit Primärfollikeln, obwohl er die eingeschlossene Protoplasmascheibe nicht mit einer Eizelle identifiziert wissen will, folgerte v. Kahlden, dass seine Geschwulst ein Adenom der Graafschen Follikel darstelle.

Gottschalk[1]) veröffentlichte unter dem Namen „Folliculoma malignum ovarii" eine kleinzystische bösartige Eierstocksgeschwulst.

Der Tumor ist etwa faustgross und lässt deutlich eine kleinzystische Rindenzone von einer mehr soliden Markzone unterscheiden. Den Grundtypus seiner Geschwulst „bilden unzählige, meist einzeln zerstreut, oft aber haufenweise beieinander gelagerte, aber auch hier noch als Einzelgebilde deutlich erkennbare, protoplasmatische, sehr kernreiche Körper, ohne besondere Grenzmembran, von vorwiegend kugeliger oder auch stellenweise längsovaler Form, die sich entsprechend auf der Schnittfläche meist als kreisrunde oder längsovale, Riesenzellen ähnliche, unbegrenzte Protoplasmascheiben darstellen." Sie sind von wechselnder Grösse, entsprechend der Zahl der eingelagerten Kerne bis etwa zur doppelten Grösse eines Primordialfollikels. Die grösseren gehen aus den kleineren hervor. Das Wachstum erfolgt von der peripheren Lage aus unter Kernschichtung. Sind diese Gebilde etwa doppelt so gross als ein Primordialfollikel, so verflüssigen sie sich in ihrem Innern auf Kosten des Protoplasmas und der Kerne, und diese Verflüssigung schreitet nach aussen fort, „bis schliesslich nur noch jene randständige, einfache Kernlage in einem dünnen Protoplasmamantel — gleichsam eine einschichtige niedrige kubische Hülle ohne Zellbegrenzung und ohne äussere Grenzmembran bildend — übrig bleibt".

[1]) Archiv für Gynäkologie 1899, Band 59.

Nach Gottschalks Auffassung teilt also der Grundtypus seiner Geschwulst mit dem Primordialfollikel die Übereinstimmung in der äusseren Form und vor allem in den charakteristischen Lebenseigenschaften — „beides kugelige Körper, deren Lebens- und Wachstumsvorgänge sich in einer Zellschichtung im Innern bekunden, welche, wenn sie eine gewisse Dichte erlangt hat, einer flüssigen Umwandlung bis zur Bläschenbildung Platz macht“ —, sowie auch die innige Beziehung zum umgebenden Stroma.

Einen dem Gottschalkschen analogen Tumor, den er aber als Endotheliom deutete, zeigte Kretschmar auf dem Gynäkologen-Kongress in Giessen, den er aber später auf Einwendungen hin für eine Struma erklärte.

Schröder[1]) beschreibt einen Fall, in welchem die Neubildung den einen Eierstock vollständig bis auf wenige, peripher in der Geschwulst liegende Reste durchsetzt hat.

„Sie besteht aus einem zahlreiche Alveolen bildenden, blutgefässarmen, nirgends irgendwelche Zeichen der Entzündung, der Reaktion zeigenden derben, langfaserigen Bindegewebe, zwischen dessen Maschen, in die Alveolen hinein, das eigentliche charakteristische Tumorgewebe gelagert ist. In der Peripherie stehen diese Alveolen am dichtesten und sind am zahlreichsten.“ Hier haben sie auch ihre ursprüngliche Kugelform am besten bewahrt, während nach dem Zentrum zu die Alveolenform unregelmässiger wird, länglich, nierenförmig und vielgestaltig, „beeinflusst durch benachbarte Alveolen“. An manchen Stellen konfluieren sie miteinander. An der Peripherie sieht man einige zystisch degenerierte Follikel dicht unter der Kapsel. „Um die Alveolen ordnet sich das Bindegewebe meistens in einigen Lagen konzentrisch an und zeigt besonders das um die kleineren Alveolen herum gelagerte Bindegewebe dichter stehende, rundliche Zellformen, ähnlich denen der Tunica interna, und Wanderzellen. Auch bei den unregelmässig gestalteten Alveolen folgen die Bindegewebszüge sämtlichen Einziehungen und Ausstülpungen derselben.“ „Die Alveolen selbst zeigen nun regelmässig folgenden Bau: das Geschwulstparenchym sitzt mit einer strukturlosen Basalmembran direkt dem Stroma auf.“ Auf dieser Basalmembran baut sich eine Reihe kurz zylindrischer Zellen ohne scharfe Zellgrenzen auf, die überall senkrecht zur Basis radiär gestellt sind. Ihre basalliegenden Zellkerne sind gross, die Zellen selbst entsprechen in Form und Grösse den gewöhnlichen normalen Follikelzellen. Im Innern dieser Zellreihen liegen nun bunt durcheinander gewürfelte, teilweise ähnliche, teilweise bei der starken Proliferation verschieden geformte Zellen. Inmitten dieser von Zellen dicht angefüllten Alveolen finden sich nun an einigen Stellen aus ihrem Verbande gelöste, zu 8—10—12 radiär gestellte Zellen, die eine meistens kreisrunde scharfrandige Protoplasmascheibe umgeben. Auf Serienschnitten zeigte sich, dass es sich um kugelige Gebilde handelt, die durchweg keinen Kern haben. Die Protoplasmakugel ist häufig völlig homogen und strukturlos, zuweilen gekörnt oder mit unregelmässigen Balken oder zwiebelschalenähnlicher Anordnung.

„Das Charakteristische dieses Tumors ist also die Bildung dicht mit Epithelzellen gefüllter, follikelähnlicher Alveolen, an denen sich zahl-

[1]) Archiv für Gynäkologie, 1901 Band 64.

reiche enzystierte, reifenden Follikeln ähnliche Gebilde finden. Die Neubildung vermehrt sich schrankenlos durch Sprossung von Zellsträngen, die bald den typischen Aufbau tragen, sich abschnüren und nun auch ihrerseits wieder Ausläufer aussenden und das Stroma aufzehren.“ In mehreren Graafschen Follikeln des anderen Ovariums fand nun Schröder gleiche Gebilde innerhalb des Follikelepithels derart, dass sich Follikelzellen radiär zu einem Kreis angeordnet hatten und eine sich scharf abhebende, homogene, kernlose Scheibe umschlossen. An einem echten Graafschen Follikel konnte Schröder beobachten, wie Zellen der basalen Follikelepithelschicht sich nach aussen in die Tunica interna vorbuchteten, wie diese Vorbuchtungen sich einander ösenförmig entgegenwuchsen, sich zusammenschlossen und schliesslich Zellen der Tunica interna in sich einschlossen. Diese Vorgänge betrachtet Schröder als die ersten Anfänge einer Neubildung, wie sie in seinem Tumor ausgebildet ist und glaubt damit den Beweis für die Entstehung der Geschwulst aus dem Follikelepithel zu liefern.

Neuerdings veröffentlichte Voigt[1]) unter dem Namen „Carcinoma folliculoides ovarii“ einen doppelseitigen Ovarialtumor.

Er setzt sich zusammen aus einer Rindenzone mit welligem, langfaserigem Bindegewebe und derberen Muskelbündeln, die verschieden breite Bindegewebsbalken und Fasern in das Innere sendet zu einem feinmaschigen Netz für das Geschwulstparenchym. Nirgends lassen sich Keimepithel oder Corpora lutea und candicantia und sichere Primär- und ausgewachsene Follikel nachweisen. „Dagegen sehen wir hauptsächlich an der rechtsseitigen Geschwulst zahlreiche kleinere, und grössere, follikelähnliche Gebilde von der Grösse eines Primärfollikels und kleiner bis zu der von ausgebildeten Follikeln und darüber. Diese Gebilde sind ganz unregelmässig im Stroma verteilt.“ Die kleinsten, verhältnismässig seltensten Gebilde „stellen kugelige, solide Bildungen mit gut gefärbten Kernen ohne Abgrenzungen der einzelnen Zellen voneinander dar[2]). Als nächste Stufe der Entwicklung sehen wir kugelige, bisweilen mehr eiförmige Gebilde, die eine regelmässige Anordnung der rundlichen, stark tingierten Kerne in der Peripherie ohne eine deutliche Abgrenzung der einzelnen Zellen voneinander zeigen und eine homogene, bei Eosinfärbung rote, bei van Gieson bräunlich gefärbte Scheibe einschliessen, in der ein Kern oder Keimbläschen fehlt. Bisweilen fehlt diese zentrale Scheibe, der entstandene Hohlraum bleibt dann entweder leer oder enthält einige kleinere kernhaltige Zellen. Werden diese Gebilde etwas grösser, so werden die einzelnen Zellen deutlicher voneinander differenziert, es bildet sich ein flaches Epithel von kubischen Zellen mit dem dunklen Kern in der Mitte des Zellleibes aus. Mit wachsender Grösse wird das Epithel gewöhnlich zylindrisch und wir haben dann Gebilde vor uns, die einer Uterindrüse vollkommen gleichen[3]). Die zentrale Scheibe fehlt dann immer, dagegen sehen wir

[1]) Archiv für Gynäkologie, 1903 Band 70.

[2]) Also wahrscheinlich Kernhaufen (Ref.).

[3]) Sollte es sich nicht vielleicht um einen umgekehrten Vorgang, um ein Untergehen solcher Drüsenbildungen und restierende Kernhaufen handeln?

vielfach im Innern des Hohlraums eine oder mehrere aufgeblähte eiähnliche Zellen". „Bei einer Reihe dieser drüsenähnlichen Gebilde tritt eine Umwandlung der Epithelien ein, wie sie Pfannenstiel als Stadium der Pseudomucinbildung und -Ausscheidung schildert." Die grösseren scheiden auch Sekret, Pseudomuzin aus. „Es handelt sich dann schon um beginnende Zystenbildung, um kleinste sogenannte pseudomuzinöse Zystadenome." „Eine besondere Anordnung des Bindegewebes oder eine Verdichtung desselben, der Tunica externa eines Follikels entsprechend ist nirgends nachzuweisen." In dem linken Eierstock sind diese noch gutartigen adenomähnlichen Bildungen seltener. Hier sieht man mehr die ausgesprochene Karzinombildung und die maligne Degeneration der adenomähnlichen Gebilde. „Es tritt nämlich an vielen Stellen eine eigentümliche Veränderung an den drüsenähnlichen Gebilden auf. Es verschwinden die Zellgrenzen, so dass wir einen mehr oder weniger regelmässig gestalteten plasmodialen Ring vor uns sehen, in dem die Kerne bisweilen noch ziemlich regelmässig angeordnet sind, vielfach aber sich mehr unregelmässig stellen und sich vergrössern." Bei weiterem Wachstum scheiden sich von den ringförmigen Gebilden einzelne Zellen oder Zellverbände bezw. plasmodiale, kernhaltige Teile ab und wuchern selbständig weiter, so dass er schliesslich ein vielgestaltiges Karzinom vor sich hat, bei dem an einzelnen Stellen noch die Abstammung zu erkennen ist. Im Gegensatz zu gewöhnlichen Karzinomen ist jedoch deutlich zu verfolgen, wie feine Bindegewebsfasern zwischen die Epithelwucherungen eindringen und bisweilen einzelne Zellen oder Komplexe von zwei bis drei oder mehr Zellen oder eine vielkernige Riesenzelle einscheiden. An den Zellen und Zellverbänden finden sich vielfach Vakuolen, kolloide Entartung und verschiedenartigste Degenerationsvorgänge.

Über fast denselben Tumor wie Voigt berichtet Lönnberg[1]), dessen Beschreibung uns im Original nicht zugänglich war, so dass wir uns auf das bei Voigt gegebene Referat stützen müssen.

In seiner Arbeit „über maligne Ovarialtumoren mit Bildung von Primordialeiern" diskutiert Emanuel[2]) als erster ausführlicher das Vorkommen dieser Bildungen.

Das Bindegewebe bildet typische, meist nur kleine Alveolen, in welchen epitheliale Zellhaufen oder auch Zellschläuche von rundlicher, ovaler oder auch ganz unregelmässiger Form liegen. Einige von ihnen zeigen im Inneren einen mit Detritus- oder Fettkörnchenzellen erfüllten Hohlraum und erinnern dadurch sehr an die Adenomformationen. Andere Zellschläuche sind solid und füllen die Alveolen ganz aus. Die Form der Zellen zeigt eine grosse Variabilität. In den kleinsten Hohlräumen herrschen die zylindrischen oder kubischen Zellen vor, in den soliden Zellzapfen findet er dagegen die bekannten in Karzinomen vorkommenden epitheloiden Zellen, aber auch rundliche und polygonale Zellen, deren sehr grosse, häufig bläschenförmige Kerne ein scharf umschriebenes Kernkörperchen besitzen. Dieser Befund ist am häufigsten in den jüngsten Zellwucherungen. Zuweilen sind diese Zellmassen durch zarte Züge von Bindegewebe in einzelne Nester abgeteilt, ja sogar im Inneren dieser Zellhaufen werden durch Anwesenheit feinster Bindegewebsfasern kleinste Teilungen hervorgebracht. Auch die erste Bildung von zystischen Räumen kann man in diesen soliden Zell-

1) Nordiskt Medizinskt Archiv. 1901. Afd. I. Häft III, No. 57.
2) Zeitschrift für Geburtsh. und Gyn. 1893. Bd. 27.

formationen beobachten, indem in ihnen plötzlich kleinste Hohlräume, wahrscheinlich durch Degenerationsprozesse der in der Mitte liegenden Zellen bedingt, auftreten. Der Übergang zu grösseren ist leicht zu verfolgen. Die Art der Zellen, sowie ihre Anordnung zueinander lassen leicht den Vergleich mit den in Ovarien vorkommenden Pflügerschen Schläuche zu und erinnern sehr an letztere. In diesen Bildungen finden sich neben den obengenannten Zellen auffallend grosse, runde, mit hellem Protoplasma versehene Zellen mit unverhältnismässig grossem Kern. Bisweilen sind diese grossen Zellen von einem Kranz kleinerer umgeben. Die grosse Zelle findet sich hier und da auch in eine Fettkörnchenzelle verwandelt, während die kleineren sie umgebenden Zellen ein völlig normales Verhalten bekunden.

Diese Gebilde fasste Emanuel als embryonale Primordialeier auf.

Zum Schluss sei noch ein Tumor erwähnt, der von Liepmann[1]) in einer kürzlich erschienenen Arbeit über Eibildung in Karzinomen des Ovariums angeführt wird.

Die Hauptmasse des Geschwulstparenchyms besteht aus Epithelsträngen und Epithelhaufen, die in wohlgeordneter Lage langgestreckte oder rundliche Fächer im Bindegewebe ausfüllen und zwischen sich Höhlungen lassen, welche eiähnliche Bildungen enthalten. Daneben tragen einzelne Stellen den ausgesprochenen Bau des alveolären Karzinoms, andere bestehen aus soliden Zellzapfen. „Betrachtet man die Schnitte bei schwacher oder mittlerer Vergrösserung, so erhält man Bilder, welche aufs täuschendste die Pflüger-Valentinschen Schläuche und Eiballen in der Entwicklung des siebenten bis neunten Fötalmonats nachahmen. An anderen Stellen sieht man kleinste Follikel, welche um eine eiartige Zelle eine einfache Lage schon radiär geordneter und hoher Zylinderepithelien aufweist; dann wieder viel grössere Bläschen, in denen mehrkernige, eiähnliche Gebilde oder protoplasmatische Bildungen mit vielen Kernen zu liegen scheinen oder endlich in einer Art von Liquor folliculi sich Zelldetritus oder auch ein Häufchen bläschenförmiger, eiähnlicher Zellen befindet.“

So täuschend aber auch an vielen Stellen die Ähnlichkeit mit den fötalen Entwicklungsstadien des Eierstockes und mit der Entstehung des Primordialfollikels zu sein scheint, so unterliegt es nach Liepmanns Auffassung keinem Zweifel, dass es sich in seinem Falle um eine regressive, nicht progressive Metamorphose handelt. Er selbst bezeichnet seine Geschwulst unter ausdrücklichem Verzicht auf einen die obigen Veränderungen charakterisierenden Namen als ein Adenokarzinom.

Die Beschreibung der Tumoren ist teilweise etwas ausführlicher wiedergegeben, da verschiedenartigste Bildungen beschrieben werden mussten, deren wirkliche Zusammensetzung nur aus vielen Einzelheiten zu erkennen ist.

Die Schilderung der einschlägigen Tumoren, welche trotz der sehr ähnlichen Beschreibung vielfach voneinander abweichen, zeigt, was für verschiedenartige Bildungen die Ähnlichkeit mit Follikeln des normalen

[1]) Zeitschrift für Geburtsh. und Gynäk. 1904. Band 52.

Eierstockes in Anspruch nehmen. Suchen wir in dieser Reihe diejenigen, in denen wirklich den Follikeln ähnliche Gebilde vorkommen, von denen zu trennen, aus denen nur mit mehr oder weniger Phantasie oder ganz vereinzelt, ohne den Hauptbestandteil der Neubildung auszumachen, diese Gebilde herauszufinden sind.

Wir können hier zunächst alle Tumoren ausschliessen, in denen es sich um angebliche, vereinzelte Bildung von Primordialeiern handelt. Für diese Bildung hat neuerdings Liepmann überzeugend in seiner oben erwähnten Arbeit dargetan (und auch Polano[1]) führt dieselben Beobachtungen an), dass es sich mit grösster Wahrscheinlichkeit um Degenerationsprodukte handelt, wie sie nicht nur in Ovarialtumoren, sondern in malignen Tumoren überhaupt nicht selten vorkommen. Er ist der Ansicht, dass alle Autoren, welche Primordialeiern ähnliche Gebilde beschreiben, zum mindesten den Beweis dafür schuldig geblieben sind, dass es sich nicht um regressive Vorgänge handelt. Acconci[2]), Emanuel, Amann[3]) und Schröder halten an der Ansicht fest, dass es in Ovarialtumoren zur Bildung von Primordialeiern kommen könne, während v. Mengershausen, v. Kahlden, Gottschalk und Lönnberg ihre Zellbildungen selbst nicht mit Eibildungen identifizieren wollen.

Acconci hat seine Eibildungen in papillenführenden Zystomen, Polano in deutlichen stark destruierenden Karzinomen gesehen, ebenso Emanuel in Karzinomen; alles Tumoren, deren Autoren im übrigen gar nicht den Anspruch machen, sie zu der Gruppe der follikelähnlichen Geschwülste gerechnet zu sehen. In der Tat sind solche Bildungen so häufig in anderen, besonders malignen Tumoren zu sehen, dass wir auch für die ähnlichen in unseren Fällen hier und da wahrnehmbaren Gebilde keinen Augenblick im Zweifel sein konnten, dass hier Eizellen nicht vorlagen.

Betrachten wir nun einzeln die noch übrigbleibenden, unter den follikelartigen Geschwülsten figurierenden Bildungen, so werden wir wohl vor allem das Voigtsche Carcinoma folliculoides ausschalten müssen. Dass sein rechtsseitiger Tumor ausgesprochene Karzinombildung zeigt und weniger gut den Übergang von der adenomartigen linksseitigen Bildung erkennen lässt, gibt Voigt selbst an. Sehen wir uns aber die Neubildung auf der linken Seite näher an: Die oben angegebenen Übergangsstadien lassen als endgültiges Produkt uterindrüsenähnliche und pseudomuzinöse Drüsenschläuche hervorgehen. Sicher follikelartige

[1]) Polano, Zeitschrift f. Geb. und Gyn. 1904. Bd. 51.
[2]) Zentralblatt f. allg. Pathol. 1890. Nr. 23.
[3]) Zentralblatt f. Gynäk. 1899. Nr. 42.

Bildungen sind nicht beschrieben und auch in den Abbildungen nicht erkennbar. Nichts in der ganzen Beschreibung nötigt zu der Annahme, dass hier etwas anderes als ein schleimbildendes Adenokarzinom vorgelegen habe, entweder vom Ovarium selbst ausgehend oder möglicherweise eine Metastase von einem Schleimhautkarzinom eines anderen Organes. Die Neubildung im anderen Ovarium stellt wohl ein Adenom oder gleichfalls eine Metastase dar. Nach allem müssen wir für den Voigtschen Tumor den Anspruch auf Nachahmung von follikelähnlichen Bildungen zurückweisen.

Ganz wie der Voigtsche Tumor soll sich mikroskopisch auch der Lönnbergsche verhalten. Die kurze Beschreibung, die Voigt zitiert, scheint sich aber nicht vollkommen mit den Voigtschen Befunden zu decken. Wenigstens sehen wir bei ihm gegenüber Voigts Beobachtungen Gebilde von gut differenzierten Epithelien, die stellenweise zu Ballen zusammenliegen. Auch ist kein Übergang in uterindrüsenähnliche Bildungen erwähnt. Wir müssen die Entscheidung über die Natur des Lönnbergschen Tumors also dahingestellt sein lassen.

Von verschiedenen Seiten sind Einwendungen gegen den Gottschalkschen Tumor, der als erster unter dem Namen Folliculom hinausgegeben wurde, geltend gemacht worden. Kretzschmar zeigte auf dem Gynäkologenkongress in Giessen einen dem Gottschalkschen makroskopisch und mikroskopisch analogen Tumor, den er aber ebenso wie den Gottschalkschen als ein Endotheliom deutete. L. Pick[1]) suchte den Gottschalkschen Tumor auf die Wucherung eines in das Ovarium versprengten Schilddrüsenkeims zurückzuführen und brachte gegenüber den darauf erfolgten Einwendungen Gottschalks den Beweis, dem Voigt noch weitere hinzufügte, dass sich in hyperplastischen Strumen und malignen Adenomen der Schilddrüse ganz dieselben soliden kugeligen, zentral noch nicht verflüssigten Schilddrüsenfollikel, die Schichtung ins Innere hinein, das Auswachsen zu Kettenformen, ferner die lymphgefässähnlichen Bildungen finden, wie sie Gottschalk beschreibt. Kretzschmar hat auch später die Diagnose seines dem Gottschalkschen analogen Tumors in Struma umgeändert.

Auch uns will es, sowohl nach der Beschreibung wie nach den Abbildungen scheinen, als ob die von Gottschalk beschriebenen Bildungen recht wenig einer Geschwulst ovarialer Elemente entsprächen. Jedenfalls ist kein Zweifel, dass der Gottschalksche Tumor mit den von uns beschriebenen nicht mehr als entfernte Ähnlichkeit aufweist,

[1]) Berliner klin. Wochenschrift 1902. Nr. 26.

und dass die Analogien mit der Entwicklung von Follikeln einer kleinzystischen Struma recht viele sind. Immerhin darf doch nicht ausser acht gelassen werden, dass die bei unserer Tumorart in Frage kommenden Bildungen recht wohl viele Analogien mit Thyreoidealelementen aufweisen können. Denn strangförmige Anordnungen sind in den Pflügerschen Schläuchen präformiert; und wenn Primärfollikel, ohne weiter auszuwachsen, sich zu kleinen eilosen Bläschen differenzieren, so können sie kaum eine von Schilddrüsenfollikeln sehr abweichende Form annehmen. In Anbetracht dieser Erwägungen muss auch, obwohl ja Schilddrüsenmetastasen, wenigstens im Knochen, etwas verhältnismässig Häufiges — auch ohne maligne Tumoren der Schilddrüse — darstellen, doch die Unwahrscheinlichkeit hervorgehoben werden, dass gerade in diesen Fällen Schilddrüsenkeime in das Ovarium verschleppt sein sollen[1]). Im Interesse einer unbefangenen Würdigung aller hier in Frage kommenden Möglichkeiten möchten wir es demnach doch offen lassen, ob nicht neben der hier beschriebenen gereiften Follikelgeschwulst auch eine solche vorkommt, welche dauernd nur bis zum Stadium zystisch umgewandelter Primordialfollikel fortschreitet.

Bei dem v. Kahldenschen Tumor sind leider weder Abbildung noch Beschreibung ausreichend, um ein definitives Urteil zu gewinnen. Zunächst ist auffällig, dass v. Kahlden ein bindegewebiges Septum zwischen Adenom und Karzinom beschreibt, nachher aber doch das letztere aus dem ersteren hervorgehen lässt. Sehr eigenartig und jedenfalls zweifelhaft ist der erste angegebene Entstehungsmodus der kompakten Stränge; denn die follikelartigen Anhäufungen im Innern stellen nach der Abbildung kaum etwas anderes dar als freie Kerne, welche wohl aus degenerierten Zellen stammen und die ringförmige Anordnung nur stellenweise, also wohl mehr zufällig zeigen. Ein Beweis für eine aus ihnen hervorgehende, fortschreitende Bildung fehlt jedenfalls. Sollte es sich wirklich um eine solche handeln, so käme noch der von Lubarsch[2]) gebrachte Einwand in Betracht, dass ein Einwuchern des Karzinoms in die Follikel vorliege. Im ganzen müssen die gegen den Gottschalkschen Tumor erhobenen Einwendungen also auch hier Platz greifen. Die Möglichkeit, dass es sich um Schilddrüsengewebe handelt, ist auch für den v. Kahldenschen Tumor nicht ganz von der Hand zu weisen. Andererseits muss auch für ihn die Möglichkeit offen gehalten werden, dass eine aus „Pflügerschen Schläuchen und Primordialfollikeln“ be-

[1]) Die Fälle von Strumaentwickelung im Dermoiden gehören natürlich in eine ganz andere Kategorie.

[2]) Ergebn. d. allg. Pathol. 1895. Bd. IV.

stehende Bildung vorliegt. Für beide Fälle sind weder die vorgebrachten Beweise, noch die Gegenbeweise zur definitiven Klärung ausreichend.

Müssen wir also alle bisher besprochenen unter dem Namen Folliculom beschriebenen Tumoren mehr oder weniger ablehnen, so ist bei dem Schröderschen eine besondere, typische Follikel nachbildende Struktur deutlich zu erkennen. Beschreibung wie Abbildung zeigen eine weitgehende Übereinstimmung mit unserer Tumorart, wie der oben gegebene mikroskopische Befund erweist. Als charakteristisch hebt Schröder kurz zusammenfassend hervor: die Bildung dicht mit Epithelzellen angefüllter, follikelähnlicher Alveolen, in denen sich zahlreiche, enzystierten reifenden Follikeln ähnliche, von einer Theka umgebenen Gebilde finden. Diese schliessen mit einem Kranze radiär gestalteter[1]) Zellen eine vorwiegend runde, homogene, auch gekörnte Protoplasmamasse ein. Als kleine, aber nicht wesentliche Unterschiede sind hervorzuheben, dass in unseren Geschwülsten die der Theka anliegende Zellreihe weniger zylindrischen Zellcharakter trägt und bei uns die Formen, die einem stärker entwickelten Follikel entsprechen — auf der einen Seite dickere Zelllagen, grössere Hohlräume — häufiger sind. Normale Follikel fanden sich bei unseren, alten Frauen gehörigen, weder in dem anderseitigen Ovarium noch in dem Rest des Ovariums der einen Geschwulst.

Wir halten sonach die Anschauung für genügend begründet, dass in dem Schröderschen und unseren drei Fällen wirkliche „Folliculome" vorliegen. Angesichts des weitgediehenen Reifegrades und des typischen gleichmässigen Verhaltens der Bildungen kann, wenn man überhaupt aus morphologischen Ähnlichkeiten Schlüsse ziehen darf, hierüber kaum ein Zweifel sein. Die Epithelbildungen verhalten sich in allem, wie wenn sie normal und von Anfang an dem Bindegewebe eingelagerte und mit ihm gewachsene Bildungen darstellten. Fraglich und sicher weiterer Untersuchung wert ist die Zugehörigkeit der von v. Kahlden und v. Mengershausen, von Gottschalk und von Kretschmar beschriebenen Tumoren, in denen entweder Schilddrüsenmetastasen oder „Follikel" auf einem primitiven Stadium vorliegen können.

Über die Abstammung der epithelialen Neubildungen im Ovarium gehen auch heute noch die Meinungen auseinander. Fritsch[2]) war der erste, der von den drei Bildungen, die bis dahin für epitheliale Neubil-

[1]) Vielleicht „gestellter". Ref.

[2]) Die Krankheiten der Frauen 1894.

dungen als mögliche Ausgangspunkte angesehen wurden, — die fertigen Follikel, die Pflügerschen Schläuche und das Keimepithel — die beiden ersten ausschloss. Er hielt den Graafschen Follikel für etwas Fertiges, das wohl passiv eine Rententionszyste werden könnte, in dem aber aktive Proliferationsvorgänge nicht mehr stattfänden. Die Pflügerschen Schläuche betrachtete er als rein fötale Gebilde, die später nicht mehr vorkämen. Sie fielen also für die Entstehung der meist an das klimakterische Alter gebundenen, jedenfalls aber postfötalen Geschwülste ausser Betracht. Es blieb deshalb die dritte Annahme übrig, dass die Geschwülste vom Keimepithel sich bilden.

Pfannenstiel[1]) ist der Ansicht, dass sowohl vom Keimepithel wie vom Follikelepithel karzinomatöse Neubildungen ihren Ausgang nehmen können, und führt als Beleg für die letztere Form den oben erwähnten Fall von v. Kahlden an. Für die papillären Adenokarzinome dagegen lässt sich seiner Ansicht nach der Beweis erbringen, dass sie ihren Ausgang vom Keimepithel nehmen. Da die Schwierigkeit darin liegt, die einzelnen Glieder in der Entwicklungskette von dem Beginn der epithelialen Sprossung bis zur fertigen Ausbildung in Vollkommenheit aufzufinden, so hält er es für nötig, die Histiogenese der epithelialen Neubildungen nicht summarisch zu behandeln, sondern die einzelnen Geschwulstarten besonders zu betrachten. So entsteht nach ihm das Cystadenoma serosum aus drüsenschlauchähnlichen Einstülpungen des Keimepithels, das Cystadenoma pseudomucinosum aus dem Follikelepithel und zwar nicht aus dem Epithel der Graafschen Follikel, sondern aus dem der Primärfollikel. Er stützt sich dabei auf eine Beobachtung, die er an einer Pseudomuzinzyste gemacht hat, die ihm den Übergang eines Follikels in eine solche Zyste wahrscheinlich macht. In einer noch mit hohem aber nicht pseudomuzinösen Epithel ausgekleideten Zyste fand er zwei sich scharf von dem geronnenen körnigen Inhalt abhebende eiähnliche Zellen und in einer dicht daneben gelegenen Zyste mit typischem Pseudomuzinepithel und -inhalt, ein ähnliches Gebilde mit Kernrest. v. Kahlden und Voigt halten diese Gebilde nicht für Eier, was übrigens auch Pfannenstiel fraglich lässt, sondern für degenerierte Epithelien und erkennen infolgedessen die von Pfannenstiel daraus abgeleitete Entstehung der Pseudomuzinzysten nicht an.

Voigt selbst lässt ja aus seinen Follikelgebilden in der Geschwulst Pseudomuzinzysten entstehen und gibt zu, dass man darin vielleicht den besten Beweis für die Pfannenstielsche Ansicht erblicken

1) Veits Handbuch der Gynäkol. Bd. III.

könne. Er schliesst aber die Ableitung von Follikeln ausdrücklich aus unter Berufung auf die spätere Arbeit v. Kahldens[1]) über Ovarialzysten In dieser vermochte v. Kahlden in einer grösseren Anzahl von Fällen nachzuweisen, dass das Keimepithel des Eierstocks Einsenkungen in Form von spaltenförmigen oder drüsenähnlichen Gebilden oder von zahlreichen Zapfen in das Stroma hineinsendet, aus dem sich adenomähnliche Neubildungen entwickeln. Zuweilen sind die in Zapfenform auftretenden, dem Keimepithel entstammenden Gebilde so zahlreich, dass das Bild grosse Ähnlichkeit mit dem eines Karzinoms gewinnt. Auch beschreibt v. Kahlden das Auftreten von follikelähnlichen Gebilden mit eiähnlichem Inhalt, die er auch aus Einsenkungen des Keimepithels ihren Ursprung nehmen lässt. Voigt hat ebenfalls mehrfach Gelegenheit gehabt, an Ovarien mit und ohne kleinzystischen Bildungen, Einsenkungen des Keimepithels, Verzweigungen dieser Einsenkungen und auch drüsenähnliche Bildungen zu finden, die auf Keimepithel mit Sicherheit zurückzuführen waren. v. Kahlden gab auch ausdrücklich Voigt gegenüber zu, dass er nach seinen späteren Arbeiten die Abstammung seiner Geschwulst vom Keimepithel und nicht vom Follikelepithel für wahrscheinlich hält, ohne bei nochmaliger Prüfung seiner Schnitte einen vollgültigen Beweis dafür erbringen zu können. Aus der Ähnlichkeit des adenomatösen Vorstadiums seines Falles mit den Bildern v. Kahldens und aus der Analogie des Lönnbergschen Tumors glaubt Voigt den Ursprung seiner Geschwulst vom Keimepithel annehmen zu können.

Lönnberg glaubt in seinem Falle an einer Stelle Reste von Keimepithel zu finden, das aus gut ausgebildeten, zylindrischen, regelmässigen Zellen besteht, welche drüsenschlauchähnliche, ebenfalls mit Zylinderepithel ausgekleidete Einsenkungen in die oberflächlichen Schichten des Tumors hineinsenden. Die Einsenkungen verzweigen sich in der Tiefe. Abschnürungen oder atypische Proliferationen der Epithelelemente sind an ihnen nicht zu sehen. Also direkte eigentliche Übergänge in das Geschwulstparenchym sind nicht zu konstatieren, doch trifft man in der unmittelbarsten Nähe dieser Drüsenbildungen die geschilderten Geschwulstbestandteile. Durch diese Befunde und ihre Analogie mit den oben erwähnten v. Kahldens hält sich Lönnberg zur Annahme der Entstehung aus dem Keimepithel berechtigt, wenn auch der Nachweis nicht direkt festzustellen ist.

Ein stringenter Beweis für die Abstammung ist auch durch Lönnberg nicht erbracht.

[1]) Zieglers Beiträge zur Path. Band 27.

Walthard[1]) ist es gelungen, als Ursache von Ovarialadenomen einerseits die Abstammung der Pflasterepithel-Flimmer- und Becherzellherde im Ovarium von kongenitalen Zellherden her abzuleiten; andererseits fand er auch zwischen dem Oberflächenepithel und im Stroma Zellgruppen, welche er als indifferente Vorstufen von Keimepithelien ansieht. Ferner beobachtete er im Keimepithel und Stroma Plattenepithelherde, Flimmerzellinseln und Becherzellherde. Wichtig für die spätere Proliferation ist das Verhalten des Stromas. Liegen diese Zellgebilde in typischem Ovarialstroma, so zeigen sie früher oder später Degenerationserscheinungen. Ist dagegen das Stroma respektive die Wand der Schläuche different (kernreicher gegenüber dem Ovarialstroma), so ist die Bedingung zur Entwicklung einer stärkeren Wucherung gegeben.

Wendeler[2]) glaubt übrigens auf Grund umfangreicher Untersuchungen an Ovarien, dem Follikelepithel seinen Charakter als Epithel absprechen zu müssen, und leitet die „Follikelzellen", wie er sie nennt, nicht vom ursprünglichen Keimepithel, sondern vom bindegewebigen Stroma der Ovarialanlage her ab. Auf diese Anschauung sich stützend will Voigt für den Schröderschen Tumor bindegewebige Herkunft wahrscheinlich machen, da nach seiner Ansicht Schröder den Beweis der Herkunft seines Tumors vom Follikelepithel sicher erbracht habe.

Für unsere Geschwülste ist ein Zusammenhang mit dem Oberflächenepithel, da es an allen drei Neubildungen fehlt, nicht nachweisbar. Ebenso fehlt in zweien von ihnen jeder Rest eines Ovariums und in dem dritten zeigt sich normales unverändertes Stroma ohne Follikelreste, so dass auch eine Ableitung von den übrigen vorhandenen Gebilden nicht möglich ist.

Wir müssen also vorläufig, bis etwa Anfangsstadien dieser Geschwulstbildung mit Sicherheit nachgewiesen sind[3]), mit der Möglichkeit rechnen, dass in ihr eine gleichmässige Abweichung des ganzen Aufbaues der betreffenden Eierstöcke liegt. Diese tritt anscheinend im wesentlichen erst in und nach der klimakterischen Zeit durch stärkeres oder geringeres Wachstum in Erscheinung. Bis zur Klarstellung durch weitere Untersuchungen wird man natürlich auch daran denken müssen, dass ähnliche Bildungen, die etwa den oben zitierten „Folliculomen" entsprechen könnten, existieren.

1) Zeitschrift f. Geb. und Gyn. 1903. Band 49.

2) Martin, Krankheiten der Eierstöcke und Nebeneierstöcke.

3) Die Schröderschen „Anfangsstadien" im normalen Ovarium können wir als solche nicht anerkennen.

Ohne uns auf eine Kritik der oben angeführten Anschauungen über die Ableitung der epithelialen Ovarialtumoren überhaupt einlassen zu können, müssen wir doch betonen, dass für sie, wie für unsere Tumoren die von einzelnen Autoren versuchte Einschränkung ihrer Ableitung auf ganz wenige Ausgangsgebilde prinzipiell nicht gerechtfertigt ist. Zum Beispiel ist es zwar nicht anzunehmen, dass ein fertiger Graafscher Follikel noch Tumorbildung aus sich hervorgehen lässt: dennoch aber kann bei unserer gegenwärtigen Kenntnis von der Geschwulstentstehung nicht mit Sicherheit behauptet werden, dass nicht auf einem Stadium seiner Entwicklung eine in seinen Zellen gelegene abnorme Wachstums- und Bildungstendenz zur Auslösung gelangen kann. Vorläufig haben wir nur das Recht, hypothetisch aus den formalen Charakteren der epithelialen Ovarialgeschwülste eine Wahrscheinlichkeitsableitung zu machen. Und hier wird im allgemeinen festzuhalten sein, dass Ort und Zeitpunkt der anzunehmenden Entwicklungsstörung in um so frühere Gebilde zu verlegen sind, je mehr der Typus von primitiven Bildungen des betreffenden Organes festgehalten wird[1]). Von solchen allgemeinen Erwägungen aus werden wir in unserem Falle den Ausgangspunkt suchen in Gebilden, welche einerseits die Fähigkeit zur Follikelbildung, andererseits die Neigung zu strang- und schlauchförmiger Vegetation haben. Das sind 1. das Keimepithel, 2. die Pflügerschen Schläuche. Der vollkommene Mangel von Eiern in den bisher untersuchten von Tumorbildung betroffenen Ovarien scheint zu der Annahme zu berechtigen, dass in dem Keimepithel des betreffenden Ovariums zur Eientwicklung fähige Zellen (Ureizellen) überhaupt nicht vorhanden, oder aus irgendwelchen Gründen zum frühzeitigen Untergang oder nicht zur Entwicklung gekommen sind.

Aus einem derartigen Fehler der Anlage würden sich Geschwulstbildungen wie die vorliegende ziemlich befriedigend verstehen lassen. Denn wir haben in der Entwicklungsgeschichte keinen Anhaltspunkt für die Annahme, dass nicht die Entwicklung der Pflügerschen Schläuche und auch der Follikel — letzterer wenigstens bis zu einem gewissen Grade — Selbstdifferenzierung (Roux) sein kann.

Da Pflügersche Schläuche auch nach dem frühesten Kindesalter persistieren sollen, so wäre die einfachste — wenn auch dadurch allein nicht als richtig erwiesene — Auffassung der Entstehung dieser

[1]) Vergleiche hierzu die Bemerkungen von Trappe über das Adenosarkom der Niere und von Albrecht, Verhandlungen d. D. pathol. Gesellschaft 1904 und 1905, über Begrenzung und Erweiterung der entwicklungs-mechanischen Potenzen.

Tumoren etwa die folgende: Sie gehen hervor aus Pflügerschen Schläuchen, welche keine Primordialeier enthalten. Im Klimakterium treten die vorher nur ein Stück weit entwickelten Schläuche entweder in Form verspäteten Wachstums oder infolge der mit der Involution des Ovariums gesetzten oder anderen Körperbezirken entstammenden Änderungen ihrer Daseinsbedingungen in Wucherung. Diese schreitet bis zu einer mittleren Reife von Follikelbildung, aber zum grossen Teil ohne Zerlegung in einzelne Follikel fort. Vielleicht dass auch schon in früherer Lebensperiode das Wachstum und die Follikelbildung einsetzt und ein Stück weit fortschreitet.

Wenn die von v. Kahlden, Gottschalk und Kretschmar beschriebenen Tumoren auch in die Rubrik gehören sollten, so würde als unterscheidend hervorzuheben sein die im wesentlichen mangelnde Schlauchbildung — wenn nicht die Andeutungen bei v. Kahlden und Gottschalk in diesem Sinne aufzufassen sind — und das Stehenbleiben von ballenförmigen Zellanhäufungen bezugsweise Primordialfollikeln. Für solche Differenzen, die jedenfalls möglich sind, würde eventuell eine Verschiedenheit in Menge und Art der den Tumoranlagen mitgeteilten organbildenden Stoffe[1]) herangezogen werden können.

Auf alle Fälle sind unsere Tumoren und eventuell auch die soeben genannten als Organmissbildungen des Ovariums aufzufassen, in denen aber die wesentliche Architektonik des Ovariums in einem ziemlich weiten Grade festgehalten wird.

Am besten charakterisiert diese Bildung — die Verquickung von lateinischem Wort und griechischer Endung ist in Folliculoma nicht glücklich gewählt — der Name Oophoroma, wobei dann für unsere Form zur weiteren Charakterisierung der Beiname folliculare sich empfiehlt[2]).

Eine Malignität — wenigstens unserer Geschwulstform — scheint nicht zu bestehen. Zwei unserer Tumoren zeigen nur geringe Grösse. Metastasen waren nirgends vorhanden. Bei dem operativ entfernten Tumor starb die Frau an einer Komplikation. Die Geschwulst hat zwar hier eine beträchtliche Grösse erreicht. Sie ist aber weder destruierend in die Umgebung vorgedrungen, noch hat sie allem Anschein nach Metastasen gemacht.

Da bei nicht stärker entwickelter Zystenbildung oder geringer

1) Albrecht, Verhandlungen d. deutsch. Path. Ges. 1905. Meran.

2) Für die anderen erwähnten Tumoren könnte die ergänzende Bezeichnung, wenn sie Oophorome darstellen, follikulare primordiale oder einfach primordiale heissen.

Grössenentwicklung dieser diffus das Ovarium imprägnierenden weitgereiften Neubildung die makroskopischen Unterschiede gegenüber einem Fibrom, manchmal auch gegenüber fibrös umgewandelten Ovarien nur geringe sind, so bedarf es vielleicht nur besonders darauf gerichteter Aufmerksamkeit, um ein nicht allzu seltenes Vorkommen dieser Geschwulstart nachzuweisen. Vielleicht ist es nicht blosser Zufall, dass wir in verhältnismässig kurzer Zeit drei der Tumoren in die Hand bekamen.

Zum Schluss sei es mir gestattet, meinen hochverehrten Lehrern Herrn Prof. Albrecht für die gütige Überlassung des Materials und Unterstützung bei der Arbeit, sowie Herrn Geheimrat Arnold für die liebenswürdige Übernahme des Referats meinen ergebenen Dank abzustatten.

Lebenslauf.

Am 16. Dezember 1877 wurde ich als Sohn des verstorbenen Gasthofbesitzers Georg Friedrich Brenner in Osthofen b. Worms geboren. Ich besuchte das Realgymnasium in Frankfurt a. M. und bestand im Jahre 1896 die Reifeprüfung. Darauf studierte ich zunächst in Strassburg Mathematik und Naturwissenschaften. Nachdem ich zu dem Studium der Medizin übergetreten war, studierte ich in Freiburg und Heidelberg und bestand 1900 die Gymnasialergänzungsprüfung in Weilburg a. d. Lahn, 1902 die ärztliche Vorprüfung in Heidelberg. Nach vier weiteren klinischen Semestern in Heidelberg beendete ich Frühjahr 1905 das ärztliche Staatsexamen und erhielt am 23. Juni 1905 die Approbation als Arzt. Ich beschäftigte mich dann bis zum 1. Oktober, an dem ich in Frankfurt a. M. in das Pathologische Institut eintrat, in Heidelberg teilweise mit weiteren Studien, teilweise mit der Vertretung von Ärzten. Am 1. Januar 1906 wurde ich dritter, am 1. Oktober 1906 erster Assistent am pathologischen Institut in Frankfurt a. M.